



Importancia de la monitorización molecular en LMC. Experiencia local

*Dra Mónica Romero Riquelme
Hematóloga Hospital Guillermo Grant Benavente- Concepción
III Curso en actualización en Oncopatología
Técnicas de diagnóstico en hemopatías malignas
Concepción, 18 de abril de 2015*



- ❖ Las guías de práctica clínica son desarrolladas para mejorar la calidad de la atención y facilitar decisiones clínicas, promoviendo el uso eficiente de los recursos y apoyar a los clínicos en su práctica
- ❖ Las principales guías en el manejo de pacientes con LMC: NCCN y ELN resumen la mejor evidencia disponible para tomar decisiones
- ❖ Las definiciones de respuesta y las técnicas y tiempos de monitorización facilitan la práctica clínica, pero fuera de ensayos clínicos el uso de las guías no siempre es tan estricto



**¿Qué pasa
en Chile con
los pacientes
con LMC?**



- ❖ Protocolo Nacional “PANDA” y un registro nacional (Dra Undurraga, N:547 pacientes)
- ❖ Financiamiento gubernamental (tratamiento, citogenético, molecular, FISH, estudio de mutaciones)
- ❖ Centros “PANDA” desde La Serena a Punta Arenas
- ❖ Guías de referencia: ELN
- ❖ Laboratorios autorizados para monitorización:
 - públicos: Hospital Salvador, Hospital San Juan, Hospital Valdivia
 - privado: Pontificia Universidad Católica de Chile



ELN guidelines 2013

At diagnosis

Chromosome banding analysis (CBA) of marrow cell metaphases

FISH in case of Ph negativity to identify variant, cryptic translocations

Qualitative PCR (identification of transcript type)

During treatment

Quantitative real-time PCR (RQ-PCR) for the determination of *BCR-ABL1* transcripts level on the international scale, to be performed every 3 months until an MMR ($BCR-ABL \leq 0.1\%$, or $MR^{3.0}$) has been achieved, then every 3 to 6 months

and/or

CBA of marrow cell metaphases (at least 20 banded metaphases), to be performed at 3, 6, and 12 months until a CCyR has been achieved, then every 12 months. Once a CCyR is achieved, FISH on blood cells can be done. If adequate molecular monitoring can be ensured, cytogenetics can be spared.

Failure, progression

RQ-PCR, mutational analysis, and CBA of marrow cell metaphases. Immunophenotyping in BP.

Warning

Molecular and cytogenetic tests to be performed more frequently. CBA of marrow cell metaphases recommended in case of myelodysplasia or CCA/Ph- with chromosome 7 involvement.



ELN guidelines 2013

	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High risk Or CCA/Ph+, major route	NA
3 mo	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ and/or Ph+ $\leq 35\%$	BCR-ABL1 $> 10\%$ and/or Ph+ 36-95%	Non-CHR and/or Ph+ $> 95\%$
6 mo	BCR-ABL1 $< 1\%$ and/or Ph+ 0	BCR-ABL1 1-10% and/or Ph+ 1-35%	BCR-ABL1 $> 10\%$ and/or Ph+ $> 35\%$
12 mo	BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$	BCR-ABL1 $> 0.1-1\%$	BCR-ABL1 $> 1\%$ and/or Ph+ > 0
Then, and at any time	BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$	CCA/Ph- (-7, or 7q-)	Loss of CHR Loss of CCyR Confirmed loss of MMR* Mutations CCA/Ph+



Revisión de Protocolo PANDA-LMC

❖ Criterios de inclusión :

- Edad > 15 años y ≤ 75 años
- PS < 2
- Ph + en Fase crónica (FC) o Fase Acelerada (FA)
- Ph neg pero BCR/ABL + en FC o FA
- Consentimiento informado

❖ Criterios de exclusión:

- Edad > 75 años, PS > 3
- Cardiopatía severa, enfermedad psiquiátrica, neoplasia anterior
- Embarazo, lactancia
- Calcemia > 12 mg/dL, Bili $> 1,5$, VN, GOT/GPT > 3 VN, Creat > 2 mg/dL
- Crisis blástica



Revisión de Protocolo PANDA-LMC

- ❖ Exámenes de laboratorio y examen físico y clasificación de riesgos según SOKAL, Hasford y EUTOS
- ❖ **Tratamiento en pacientes > 75 años:**
 - Hidroxicarbamida
- ❖ **Tratamiento en pacientes 15-75 años:**
 - *Riesgo Sokal bajo o intermedio:* Imatinib **crystal beta** 400 mg x dia en ayunas
 - *Riesgo Sokal alto:* Nilotinib 400 mg cada 12 horas y Dasatinib 100 mg x dia, evaluar perfil de seguridad y comorbilidades



Revisión de Protocolo PANDA-LMC

- ❖ **Evaluación de respuesta:** utilizar criterios de ELN

- ❖ **Intolerancia a ITK:**
 - Sólo se considera en caso de EAs, grado 3-4 , inmanejables
 - Cambio a otro ITK

- ❖ **Fracaso terapéutico:**
 - Estudio citogenético en MO
 - Estudio de mutaciones en SP (biología molecular y/o secuenciación)
 - Cambio de ITK



Revisión de Protocolo PANDA-LMC

Tabla 7.

IMATINIB	DASATINIB	NILOTINIB
M244V	V299L	Y253H
L248V	T315A	E255K
G250E	T315I	E255V
Y253F	F317L	T315I
Y253H	F317V	F359V
E255K	F317I	F359I
E255V	F317C	F359C
D276G		
E279K		
T315I		
F359V		
V379I		
L387M		
H396R		
F486S		



INFORME ESTUDIO MOLECULAR

Estudio	Metodo	Resultado	
t(9;22) p190	RT-PCR	Negativo	No se detecta transcrito del gen fusión BCR-ABL1, variante p190.
t(9;22) p210	RT-PCR	Positivo	Se detecta transcrito del gen fusión BCR-ABL1, variante p210.



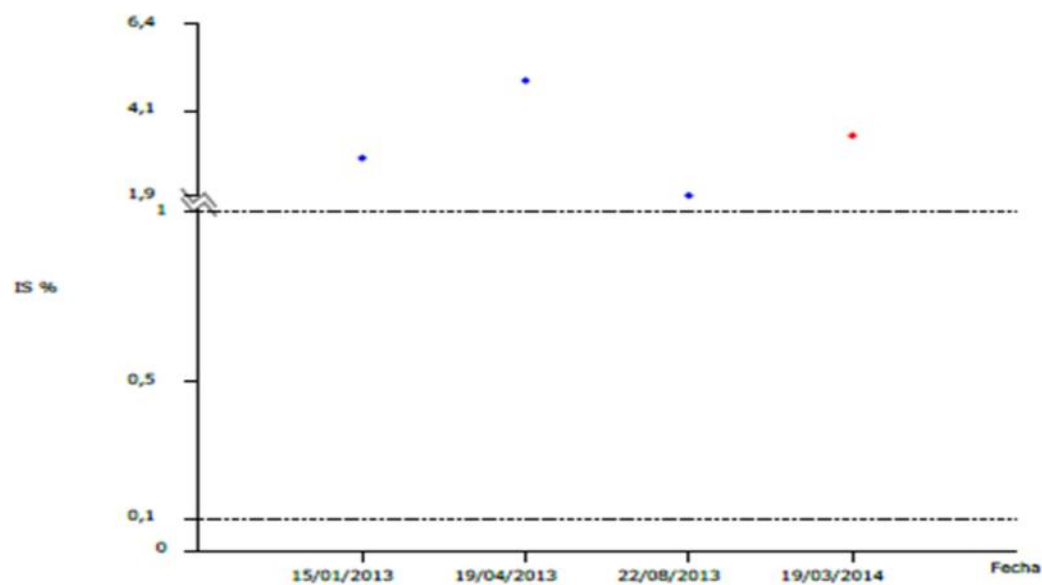
INFORME ESTUDIO MOLECULAR CUANTITATIVO

Método:

Cuantificación por PCR en tiempo real.

Resultado:

Gen Fusión	Gen Control	% (BCR-ABL)/ABL
1.210,00	55.889,00	3,471



Valores Referenciales:

>1% Sin Respuesta Molecular

0,1-1% Respuesta Molecular Parcial

<0,1% Respuesta Molecular Mayor



Red Salud UC[®]
Facultad de Medicina

Laboratorios Clínicos
Pontificia Universidad Católica de Chile

EXAMEN	TECNICA	TIPO DE TRANSCRITO	NUM. DE COPIAS GEN DE FUSION	NUM. DE COPIAS GEN CONTROL	RATIO %
BCR-ABL	QR-PCR	Major	32,08	82820,9	0,0321% IS

Observaciones: Ratio de transcritos BCR-ABL/ABL= 0,0321% IS (27-03-14)

Resultado anterior= 0,0075% IS (13-12-13)

Respuesta molecular mayor MR 3.0

Sensibilidad: 0,01 - 0,001%

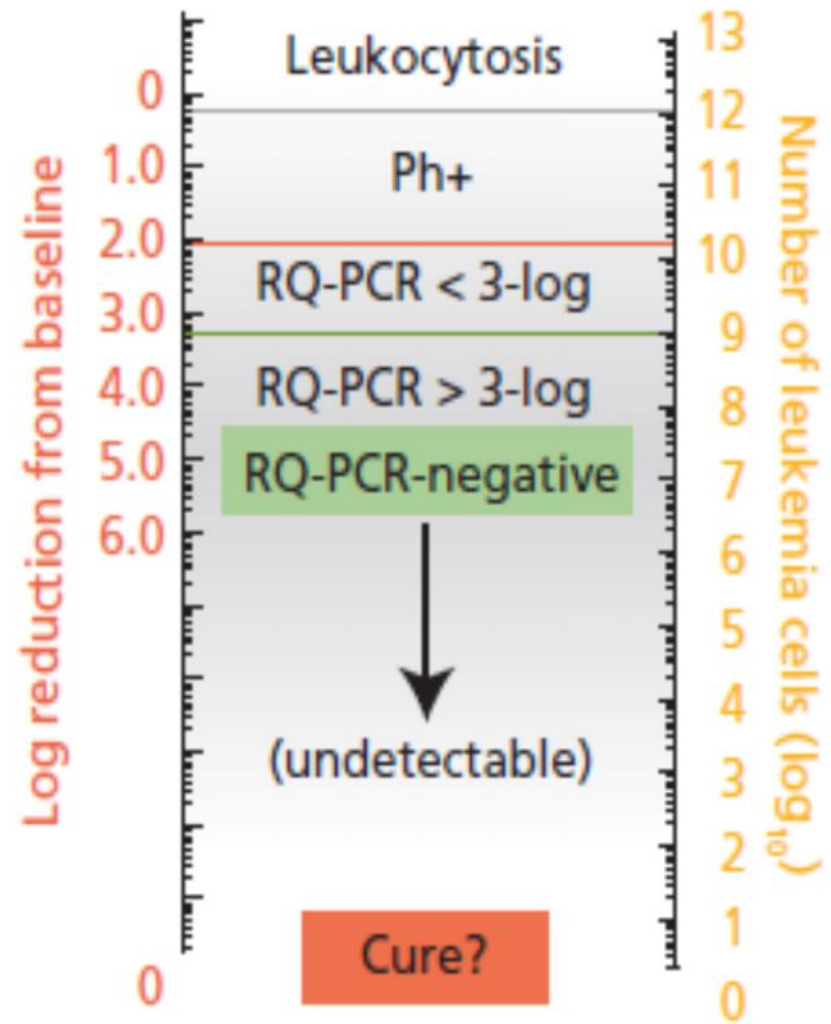


Decreasing residual leukemia



CCyR

MMR



Experiencia local



Unidad de Hematología

de adultos

Hospital Guillermo

Grant Benavente

Concepción, Chile



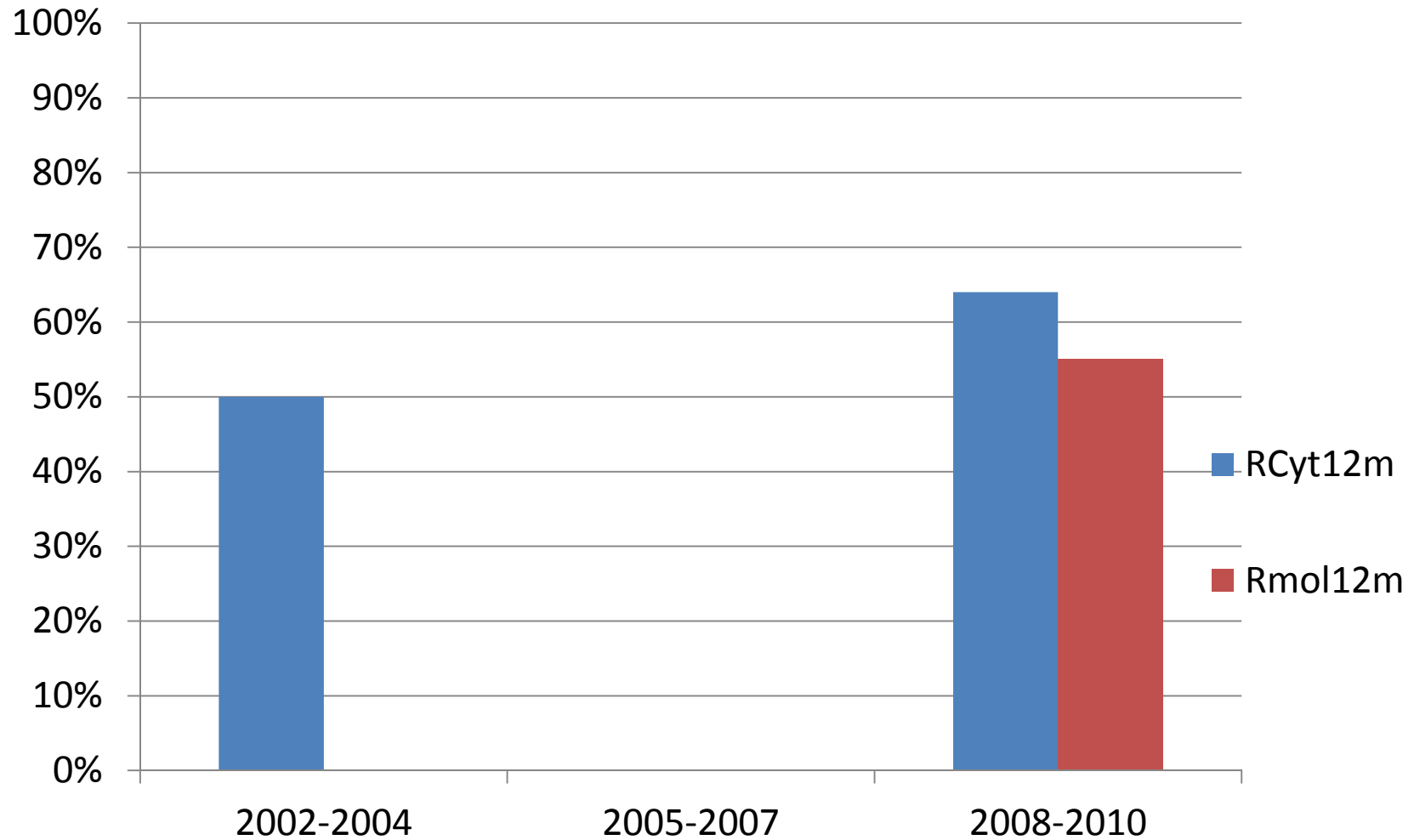
Experiencia Local

- ❖ Pacientes tratados con ITK: 55
- ❖ Pacientes activos con ITK: 51
- ❖ Laboratorio molecular de referencia: Hospital Salvador
(distancia:550 km)
- ❖ Laboratorio análisis mutacional Hospital Salvador y Pontificia Universidad Católica
- ❖ Protocolos: PANDA (ELN)
- ❖ Tipos de muestras: médula ósea al diagnóstico y sangre periférica en el seguimiento



¿Cómo es la monitorización de los pacientes con LMC en HGGB?

Cytogenetic and molecular Monitoring- patients at least 12 months of treatment with Imatinib





¿Cómo es la monitorización de los pacientes con LMC en HGGGB?

❖ ¿ qué pasó con seguir las guías internacionales?

- La adherencia a las guías internacionales es muy diferente más allá de los ensayos clínicos
- Los artículos se refieren principalmente a los resultados de la monitorización en términos de SG, PLE, TLE, etc
- Hay escasa literatura disponible en términos de adherencia a las guías clínicas



- ❖ Monitoring and switching patterns of patients with chronic myeloid leukemia treated with Imatinib in community settings: a chart review analysis (Curr Med Res Op 2012)
 - 47% cytogenetic monitoring/18m
 - 39% molecular monitoring/18m

- ❖ Assessment of treatment and monitoring patterns and subsequent outcomes among patients with chronic myeloid leukemia treated with Imatinib in a community setting (Curr Med Res Op 2014)
 - At 3 months: 57% cytogenetic and molecular evaluation



❖ Diagnosis and management of chronic myeloid leukemia.

A survey of American and European practice patterns (Cancer 2007)

- Cytogenetic evaluation: 31-39% according guidelines
- Molecular evaluation: 39% according to guidelines
(49% academic versus 39% non-academic)



Impacto de una monitorización no-óptima

- ❖ Economics benefit of adequate molecular testing in patients with chronic myelogenous leukemia (J Med Econ 2014)
 - 41% not molecular evaluation/12m
 - 31,9% with 1-2 tests/12m
 - 27,1% with 3-4 tests/12m
 - Global financial medical costs: US\$ 5997 less in well monitoring versus non-monitoring patients

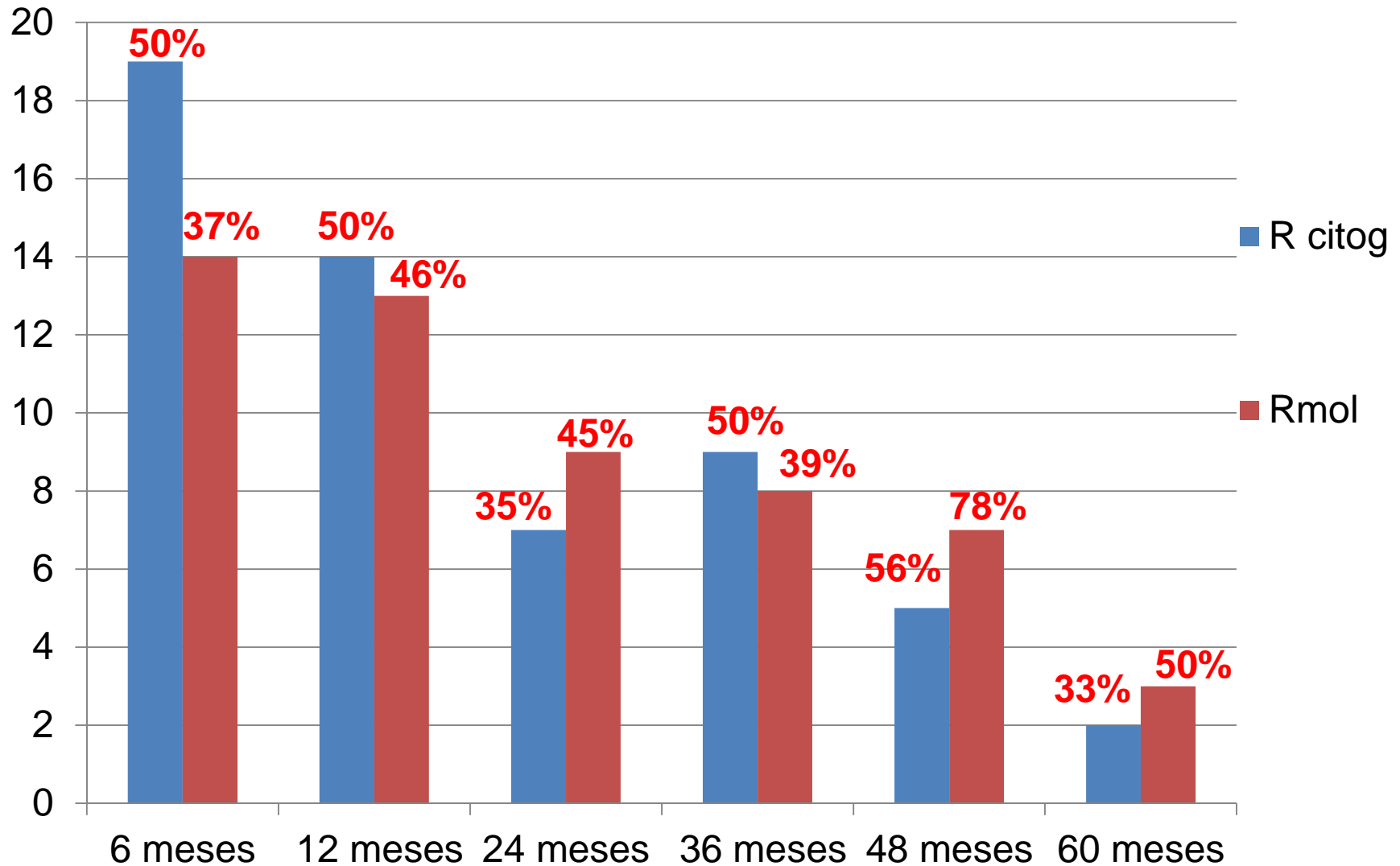


Impacto de una monitorización no-óptima

- ❖ Association between regular molecular monitoring and tyrosine kinase inhibitor therapy adherence in chronic myelogenous leukemia in the chronic phase (Curr Med Res Op 2014)
 - Patients with 3-4 test /12 m had 10,22 y 9,54 percentage points higher adherence versus 0 test or 1-2 test/12m
 - Frequent molecular monitoring (3-4 times per year) is associated with greater TKI treatment adherence and better clinical outcomes

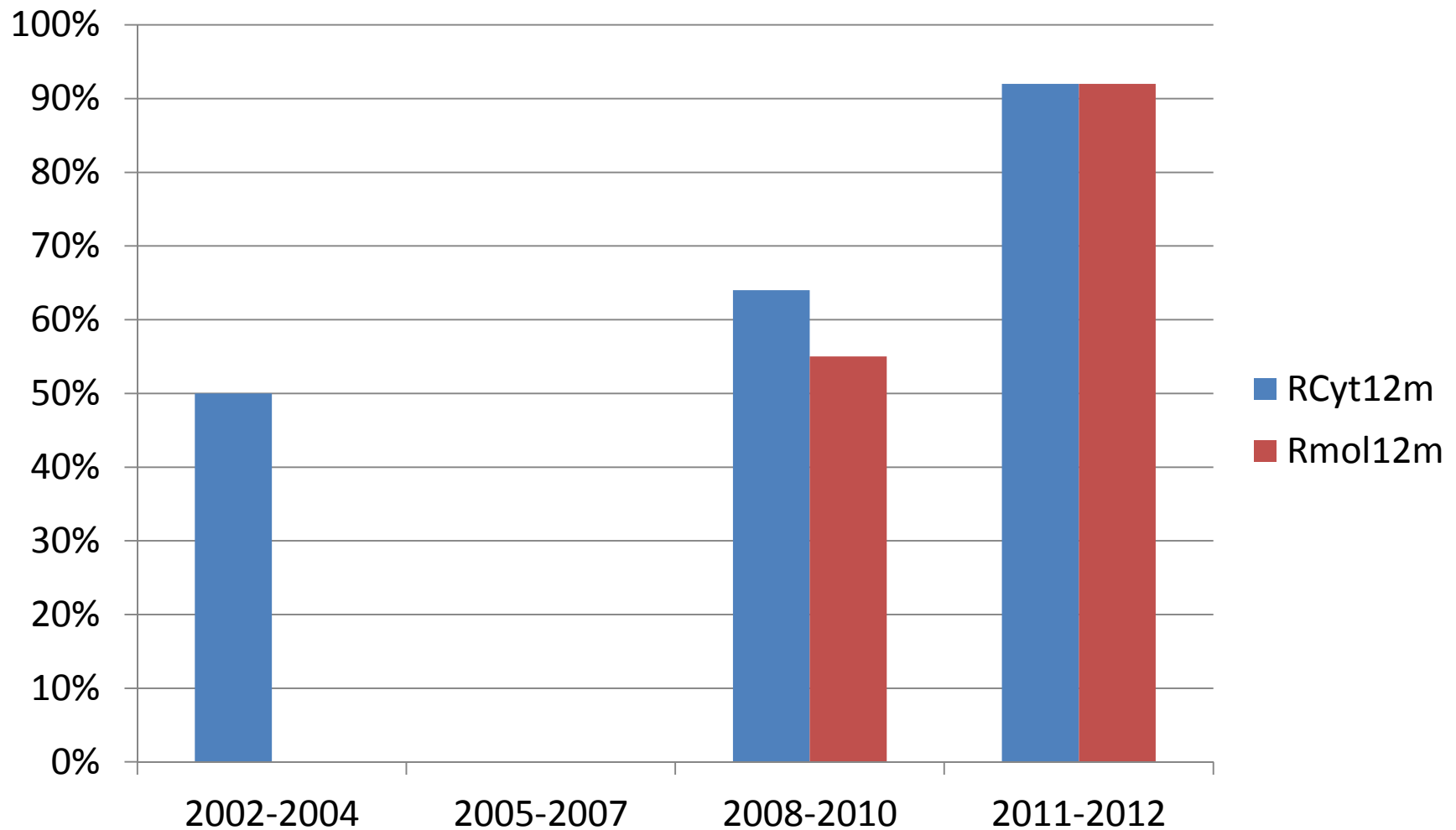


Monitoring according time of Imatinib treatment





Cytogenetic and molecular Monitoring- patients at least 12 months of treatment with Imatinib





Treatment results

88% (N:38) at least 6 months of Imatinib treatment

65% (N:28) at least 12 months of Imatinib treatment

Therapeutic Objective	N patients evaluated	Optimal response
CyR/6m (at least PCyR)	19	47%
CyR/12m (CCyR)	14	50%
MoIR/18 m (MMoIR)	7	30%

❖ Impact: Increase number of second-line treatment patients from 4 to 16 (37%)



Pronóstico depende del momento en que se realiza el cambio a 2nd línea

- Pacientes que perdieron la RCM a imatinib cuando fueron cambiados a Dasatinib
 - **72% lograron RCC**
 - **SLE* 89% a 24 meses**
- Pacientes que perdieron la RCM y RHC cuando fueron cambiados a Dasatinib
 - **42% lograron RCC**
 - **SLE* 29% a 24 meses**
- Pacientes que habían perdido la RHC con imatinib sin RCM previa que fueron cambiados a Dasatinib
 - 26% lograron RCC
 - 64% SLP a 24 meses.



Resultados actuales

- 98% de los pacientes con al menos 24 meses de tratamiento con ITK, tienen evaluación molecular de acuerdo a ELN
- Cambio a segunda línea considerando status molecular
- Identificar pacientes en RMolIM sostenida que puedan ser monitorizados cada 6 meses
- Identificar pacientes en RMolProfunda mantenida (Stop ITK??)